






Mercapto-imidazole derivatives, their preparation, mercapto-imidazole derivatives for the treatment of inflammatory diseases and their pharmaceutical compositions






Patent number: EP0004648
Publication date: 1979-10-17
Inventor: FERRINI PIER GIORGIO DR; GOSCHKE RICHARD DR
Applicant: CIBA GEIGY AG (CH)
Classification:
- **international:** C07D403/04; C07D409/04; A61K31/415; A61K31/44
- **european:** C07D213/50; C07D213/53C2
Application number: EP19790100962 19790330
Priority number(s): LU19780079412 19780411

Also published as:

 US4608382 (A1)
 US4584310 (A1)
 US4461770 (A1)
 SU991945 (A1)
 SU1259962 (A3)

more >>

Cited documents:

 US3714179
 DE2635876
 DE2805167
 FR2194433
 US2981739

Report a data error here

Abstract not available for EP0004648

Abstract of corresponding document: **US4461770**

Novel substituted 2-mercaptoimidazoles of the formula (I) in which at least one of the radicals R¹ and R² is a substituted or unsubstituted heteroaryl group and the other is a substituted or unsubstituted aryl group, R³ is hydrogen or lower alkyl, n is 0, 1 or 2 and R⁴ is a substituted or unsubstituted aliphatic hydrocarbon radical and their pharmaceutically usable salts exhibit anti-inflammatory, anti-nociceptive and/or antithrombotic activity.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 004 648

A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 79100962.4

(51) Int. Cl.²: C 07 D 403/04

(22) Anmeldetag: 30.03.79

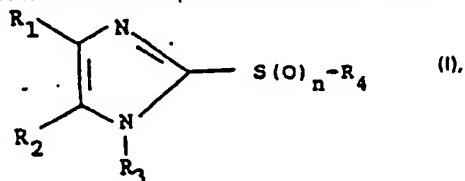
C 07 D 409/04, A 61 K 31/415
A 61 K 31/44

(30) Priorität: 11.04.78 LU 79412

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
17.10.79 Patentblatt 79/21(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LU NL SE(71) Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Patentabteilung Postfach
CH-4002 Basel(CH)(72) Erfinder: Ferrini, Pier Giorgio, Dr.
Im Rehwechel 22
CH-4102 Binningen(CH)(72) Erfinder: Göschke, Richard, Dr.
Felix-Häglstrasse 21
CH-4103 Bottmingen(CH)

(54) Neue Mercaptoimidazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung.

(57) Neue substituierte 2-Mercaptoimidazole der Formel



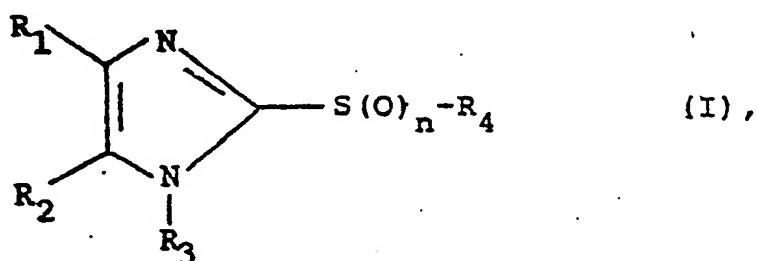
worin mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe und der andere eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, n für 0, 1 oder 2 steht und R_4 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze, davon, haben analgetische Eigenschaften, und können als Wirkstoff in analgetisch wirksamen pharmazeutischen Präparaten verwendet werden. Ihre Herstellung erfolgt nach an sich bekannten Methoden.

EP 0 004 648 A2

4-11666/+

Neue Mercaptoimidazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung,
diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre
Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte
2-Mercaptoimidazole der Formel



worin mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe und der andere eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, n für 0, 1 oder 2 steht und R_4 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze, vor allem pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon, Verfahren zu deren Herstellung, diese oder pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze derselben enthaltende pharmazeutische Präparate sowie die Verwendung der vorstehend definierten Verbindungen.

Vor und nachstehend sind unter "niederen" organischen Restens und Verbindungen vorzugsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, vor allem bis und mit 4, Kohlenstoffatome aufweisen.

Heteroarylgruppen sind insbesondere über ein C-Atom gebundene, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, ein Schwefel- und ein Stickstoffatom oder mindestens zwei Stickstoffatome aufweisende 5- gliedrige oder mindestens ein Stickstoffatom aufweisende 6- gliedrige Heteroarylreste. Als Beispiele sind insbesondere Furyl, z.B. 2-Furyl, Thienyl, z.B. 2-Thienyl, Thiazolyl, z.B. 1,3-Thiazolyl-(2) oder -(4), Imidazolyl, z.B. Imidazolyl-(2) oder -(4), Triazolyl, z.B. 1H- oder 2H-1,2, 3-Triazolyl-(4) oder -(5) oder 1H- oder 2H-1,2,4-Triazolyl-(3) oder -(5), Tetrazolyl, z.B. 1H-Tetrazolyl-(5), Pyridyl, z.B. 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidinyl, z.B. 2- oder 4-Pyrimidinyl, oder Triazinyl, z.B. 1,3,5-Triazinyl-(2) oder 1,2,4-Triazinyl-(3) zu nennen. Als Substituenten der genannten Heteroarylgruppen kommen beispielsweise an Kohlenstoffatomen Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, gegebenenfalls substituiertes Amino, Trifluoromethyl und/oder Halogen und/oder an Stickstoffatomen gegebenenfalls Niederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl und/oder Hydroxyniederalkyl, ferner Oxy in Betracht.

Gegebenenfalls substituierte Arylgruppen sowie Aryloxy- und Arylthiogruppen sind beispielsweise gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, gegebenenfalls substituiertes Amino, Trifluormethyl und/oder Nitro substituierte Phenyl-, Phenoxy- und Phenylthiogruppen.

Substituierte Aminogruppen sind mono- oder vorzugsweise disubstituierte Aminogruppen, als deren Substituenten beispielsweise Niederalkyl oder gegebenenfalls durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochenes Alkylen mit 4 bis 7 Ringgliedern in Frage kommen, wie Niederalkylamino, Diniederalkylamino bzw. 3-Aza-, 3-Oxa- oder 3-Thiaalkylenamino mit jeweils 5 oder 6 Ringgliedern. Als Beispiele seien

neben Methylamino und Aethylamino vor allem Dimethylamino, Diäthylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino und N'-Niederalkyl-, z.B. N'-Methylpiperazino genannt.

Aliphatische Kohlenwasserstoffreste sind z.B. gegebenenfalls ungesättigte Niederalkylreste, wie Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl.

Als Substituenten von aliphatischen Kohlenwasserstoffresten kommen beispielsweise gegebenenfalls substituierte Aryl-, wie Phenylreste oder in höherer als der α -Stellung gebundenes Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylthio oder gegebenenfalls substituierte Aryloxy-, wie Phenoxy-, oder Arylthio-, wie Phenylthiogruppen in Betracht.

Gegebenenfalls wie angegeben substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffreste sind vorzugsweise gegebenenfalls durch Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann, substituierte gegebenenfalls ungesättigte Niederalkyl-, wie Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Niederalkinylreste, oder in höherer als der α -Stellung durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylthio oder durch eine gegebenenfalls substituierte Phenoxy- oder Phenylthiogruppe substituierte Niederalkylreste.

Gegebenenfalls durch Phenyl substituiertes, gegebenenfalls ungesättigtes Niederalkyl ist beispielsweise Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Phenylniederalkyl, wie 1- oder 2-Phenylniederalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, z.B. Benzyl oder 2-Phenyläthyl, Niederalkenyl mit 2 bis 4 C-Atomen, z.B. Vinyl, Allyl oder Methallyl, Phenylniederalkenyl mit 8 bis 10 C-Atomen, z.B. Styryl, Niederalkinyl mit 2 bis 4 C-Atomen, z.B. Äthynyl oder Propargyl, oder Phenylniederalkinyl mit 8 bis 10 C-Atomen, z.B. Phenyläthinyl.

Hydroxyniederalkyl ist beispielsweise Mono- oder Dihydroxyniederalkyl, hat insbesondere 2 bis 4 C-Atome und ist z.B. 2-Hydroxyäthyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl oder 2,3-Dihydroxypropyl.

Niederalkoxyniederalkyl hat beispielsweise je 1 bis 4 C-Atome und ist z.B. 2-Methoxyäthyl, 2-Aethoxyäthyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl.

Niederalkylthio hat beispielsweise 1 bis 7 C-Atome und ist z.B. 2-Methylthioäthyl.

Phenoxyniederalkyl hat beispielsweise 1 bis 7 C-Atome im Alkylteil und ist z.B. 2-Phenoxyäthyl, ebenso hat Phenylthioniederalkyl beispielsweise 1 bis 4 Alkyl-C-Atome und ist z.B. 2-Phenylthioäthyl.

Niederalkyl hat beispielsweise 1 bis 7 C-Atome und ist z.B. Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl oder n-, iso-, sek- oder tert.-Butyl oder in zweiter Linie eine der isomeren Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppen.

Niederalkoxy hat beispielsweise 1 bis 7 C-Atome und ist z.B. Methoxy, Aethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-, sek-, iso- oder tert.-Butoxy oder in zweiter Linie eine der isomeren Pentyloxy-, Hexyloxy- oder Heptyloxygruppen.

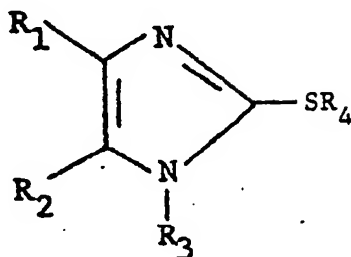
Niederalkylthio hat beispielsweise 2 bis 7 C-Atome und ist z.B. Methylthio, Aethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio oder in zweiter Linie Pentylthio, Hexylthio oder Heptylthio.

Niederalkenyl und Niederalkinyl haben beispielsweise 2 bis 4 C-Atome ; Niederalkenyl ist z.B. Vinyl, Allyl oder Methallyl, während Niederalkinyl vor allem Aethinyl oder Propargyl bedeutet.

Halogen ist vorzugsweise Halogen bis und mit Atomnummer 35, wie Fluor, Chlor oder Brom.

Salze von Verbindungen der Formel I sind vor allem pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze mit starken Säuren, wie Mineralsäure, z.B. Salze mit Halogenwasserstoffsäuren, vor allem Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, d.h. Hydrohalogenide, vor allem Hydrochloride und Hydrobromide, oder Schwefelsäuresalze, d.h. Hydrogensulfate und Sulfate.

Die Erfindung betrifft vor allem substituierte 2-Mercaptoimidazole der Formel



(Ia),

worin mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe und der andere eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt und R_4 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze, vor allem pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon, Verfahren zu deren Herstellung, diese oder pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze derselben enthaltende pharmazeutische Präparate sowie die Verwendung der vorstehend definierten Verbindungen.

Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere zeigen sie eine ausgeprägte anti-inflammatorische und/oder anti-nociceptive Wirksamkeit sowie eine Hemmwirkung auf die Prostaglandinsynthese. So erweisen sie sich an der Ratte im Kaolinpfotenödem nach *Helv. Physiol. Acta* 25, 156 (1967) im Dosisbereich von etwa 50 bis 200 mg/kg p.o. und an der Maus im durch Phenyl-p-benzochinon ausgelösten Writhing-Syndrom nach *J. Pharmacol. exp. Therap.* 125, 237 (1959) im Dosisbereich von etwa 100 mg/kg p.o. als ausgezeichnet wirksam.

Ferner hemmen sie in vitro im Konzentrationsbereich von etwa 10 bis 30 ml/l die Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure, nachgewiesen in der Versuchsanordnung nach Prostaglandins 7, 123 (1974).

Die Verbindungen der Formel I sind deshalb vorzüglich geeignet als Wirkstoffe von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen, vor allem chronischer Entzündungen des rheumatischen Formenkreises, wie der chronischen Arthritis.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R_1 und R_2 gegebenenfalls substituiertes Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl bedeutet und der andere gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, n für 0, 1 oder 2 steht, und R_4 einen gegebenenfalls durch unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder in einer höheren als der α -Stellung durch Hydroxy, Niederalkoxy, wie Methoxy oder Aethoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenoxy- oder Phenylthiogruppe substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei Ringkohlenstoffatome der genannten Reste R_1 und R_2 sowie Phenyl-, Phenoxy- und Phenylthiogruppen durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy oder Aethoxy, Halogen bis und mit Atomnummer 35, wie Chlor, Trifluormethyl, Nitro und/oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, substituiertes oder gegebenenfalls durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel unterbrochenes 4- bis 7-gliedriges Alkylen, wie Trimethylen oder Tetramethylen, als Substituenten enthaltendes Amino, Ringstickstoffatome von Pyrimidinyl-, Triazinyl- oder vor allem Pyridylresten ferner durch Oxy substituiert sein können, und deren, vorzugsweise pharmazeutisch verwendbare, Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R_1 und R_2 eine gegebenenfalls substituierte Pyridylgruppe und der andere eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Pyridyl-

gruppe bedeutet, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl darstellt, n für 0 steht, und R_4 gegebenenfalls durch Phenyl oder in einer höheren als der α -Stellung durch Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen, Phenoxy oder Phenylthio substituiertes Niederalkyl mit 1 bis 7 C-Atomen oder einen gegebenenfalls durch Phenyl substituierten Niederalkenyl- oder Niederalkinylrest mit 2 bis 4 C-Atomen bedeutet, wobei Pyridyl-, Phenyl-, Phenoxy- oder Phenylthiogruppen durch Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methoxy oder Aethoxy, Halogen bis und mit Atomnummer 35, wie Chlor, Nitro, Amino oder N,N-Diniederalkylamino mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, wie Dimethylamino, substituiert sein können, und deren Salze.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R_1 oder R_2 Pyridyl und der andere Phenyl bedeutet, wobei diese Reste unabhängig voneinander durch Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methoxy oder Aethoxy, Halogen bis und mit Atomnummer 35, wie Chlor, und/oder N,N-Diniederalkylamino mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, wie Dimethylamino, substituiert sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert sind, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeutet, n für 0 steht, und R_4 Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl, Niederalkenyl mit 2 bis 4 C-Atomen, wie Allyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methoxy oder Aethoxy, und/oder Halogen bis und mit Atomnummer 35, wie Chlor, substituiertes Phenylniederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylteil, die Hydroxygruppe(n) in höherer als α -Stellung tragendes Hydroxyniederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie 2-Hydroxyäthyl, die Alkoxy- bzw. Alkylthiogruppe in einer höheren als der α -Stellung tragendes

Niederalkoxy- oder Niederalkylthio-niederalkyl mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen in den Alkylteilen, wie 2-Methoxyäthyl oder 2-Methylthioäthyl, bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

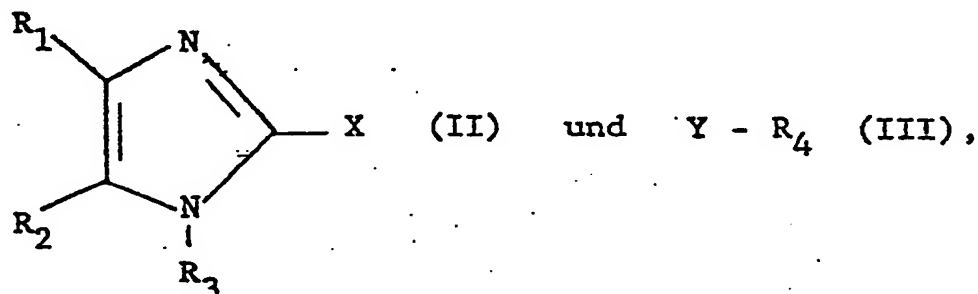
Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R_1 und R_2 unsubstituiertes Pyridyl, wie 3-Pyridyl, oder Thienyl, wie 2-Thienyl, und der andere unsubstituiertes oder durch Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methoxy, und/oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder vor allem Fluor, substituiertes Phenyl bedeutet, R_3 Wasserstoff oder in zweiter Linie Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeutet, n für 0, 1 oder 2 steht, und R_4 Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Aethyl, darstellt, und ihre Salze.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R_1 und R_2 unsubstituiertes Pyridyl, wie 3-Pyridyl, bedeutet und der andere unsubstituiertes oder in zweiter Linie durch Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, z.B. Methyl, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, z.B. Methoxy, oder Halogen, z.B. Chlor oder Brom, substituiertes Phenyl-bedeutet, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, z.B. Methyl oder Aethyl, darstellt, n für 0 steht, und R_4 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, z.B. Methyl oder Aethyl oder die Hydroxygruppe in höherer als der α -Stellung tragendes Hydroxyniederalkyl mit 2 bis 4 C-Atomen, z.B. 2-Hydroxyäthyl, bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R_1 und R_2 Pyridyl, wie 3-Pyridyl, und der andere Phenyl bedeutet, R_3 Wasserstoff ist, n für 0 oder 1 steht, und R_4 Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Aethyl, bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise indem man Verbindungen der Formeln



worin einer der Reste X und Y gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Mercapto und der andere einen gegen veräthertes Mercapto austauschbaren Rest bedeutet oder einer der Reste X und Y eine Gruppe der Formel $-S(O)_n - Y_1$, worin Y_1 eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe oder, wenn n für 0 steht, eine verätherte Mercaptogruppe oder, wenn n für 1 oder 2 steht, eine verätherte Hydroxygruppe ist, und der andere ein Metallradikal Y_2 darstellt, miteinander oder eine Verbindung der Formel II, worin X die Mercaptogruppe darstellt, mit einem Epoxyniederalken oder einem gegebenenfalls wie angegeben substituierten Niederalken bzw. eine Verbindung der Formel II, worin X eine in Salzform vorliegende Sulfinsäuregruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III, worin Y eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe bedeutet, umgesetzt und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt und/oder eine erhaltene freie Verbindung in ein Säureadditionssalz oder ein erhaltenes Säureadditionssalz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

In Salzform vorliegende Mercapto- oder Sulfinsäuregruppen sind beispielsweise in Alkalimetall- oder Ammoniumsalzform, z.B. als Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz, vorliegende Mercapto- oder Sulfinsäuregruppen.

Gegen veräthertes Mercapto austauschbare Reste X bzw. Y sind beispielsweise Halogenatome, z.B. Chlor, Brom oder Jod, gegen die Gruppe $-SR_4$ austauschbare Reste X sind ferner Sulfonylgruppen, vor allem von organischen Sulfonsäuren abgeleitete Sulfonylgruppen, z.B. Methan-, Aethan-, Benzol-, p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonyl. Gegen 1- R_3 -4- R_1 -5- R_2 -Imidazolyl-(2)-thio austauschbare Reste Y sind ferner andere reaktionsfähig veresterte Hydroxygruppen als Halogen, wie mit Schwefelsäure oder mit einer organischen Sulfonsäure, z.B. mit Methan-, Aethan-, Benzol-, p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonsäure, veresterte Hydroxygruppen.

Reaktionsfähig veresterte Hydroxygruppen Y bzw. Y_1 sind beispielsweise Halogenatome, wie Chlor, Brom oder Jod, oder Sulfonyloxygruppen, vorzugsweise Sulfonyloxygruppen der Formel $-SO_2-R_4$ in Gruppen Y der Formel $-S(O)_n-Y_1$, worin n für 2 steht. Verätherte Mercaptogruppen Y_1 sind in Gruppen X der Formel $-S(O)_n-Y_1$, worin n für 0 steht, beispielsweise 1- R_3 -4- R_1 -5- R_2 -Imidazolyl-2-thioreste und in Gruppen Y der Formel $S(O)_n-Y_1$, worin n für 0 steht, beispielsweise solche der Formel $-SR_4$. Veräthertes Hydroxy ist beispielsweise mit einem aromatischen Alkohol, wie einem gegebenenfalls substituierten Phenol veräthertes Hydroxy, in Gruppen der Formel $-S(O)_n-Y_1$, worin n für 1 steht, ferner Niederalkoxy. Metallradikale Y_2 sind beispielsweise solche der Formeln $-M^I$, $-M^{II}/2$ oder $-M^{II}-Hal$, worin M^I ein Alkalimetallatom, z.B. Lithium oder Natrium, und M^{II} ein Erdalkalimetallatom, z.B. Magnesium, Cadmium oder Zink, bedeutet.

Die Umsetzung kann in üblicher, insbesondere in der aus der Literatur für analoge Umsetzungen bekannten Weise durchgeführt werden, erforderlichenfalls in Gegenwart

eines katalytischen Mittels, bei der Umsetzung von Mercaptoverbindungen der Formel II mit Alkenen oder Phenylalkenen, beispielsweise saurer Mittel, wie Lewis-Säuren, z.B. von Eisen-II-Salzen oder Bortrifluorid, von Peroxiden, z.B. von Di-tert.-butylperoxid, oder unter Einwirkung von UV-Licht, z.B. der Wellenlänge von etwa 200 bis 350 nm. Bei der Durchführung der genannten Reaktionen arbeitet man jeweils vorzugsweise in einem Lösungsmittel, ausgehend von Verbindungen der Formeln II und III, worin einer der Reste X und Y ein Metallradikal und der andere eine Gruppe der Formel $-S(O)_n-Y_1$ ist, sowie bei der Umsetzung von Mercaptoverbindungen der Formel II mit Alkenen oder Phenylalkenen der Formel III, beispielsweise in Aether, Tetrahydrofuran oder Dioxan oder bei der Umsetzung von Mercaptanen bzw. Mercaptiden oder Sulfonsäuresalzen der Formel II mit reaktionsfähigen Estern, z.B. Halogeniden, der Formel III beispielsweise in einem Alkohol, z.B. in Methanol, Aethanol, Aethylenglykol oder Aethylenglykolmonomethyläther, jeweils vorteilhaft unter einer Inertgasatmosphäre, z.B. unter Stickstoff, und erforderlichenfalls bei erhöhter Temperatur, z.B. in der Siedehitze.

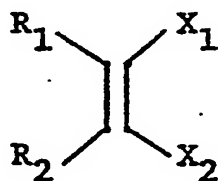
Eine bevorzugte Ausführungsform des vorstehenden Verfahrens besteht z.B. darin, dass man ein gegebenenfalls in einer der genannten Salzformen vorliegendes 2-Mercapto- oder 2-Sulfoimidazolderivat der Formel II in einem Niederalkanol, z.B. in Methanol oder Aethanol, mit einem Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoff- oder Schwefelsäureester der Formel II umsetzt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform setzt man beispielsweise eine Verbindung der Formel II, worin X ein Metallradikal Y_2 , vorzugsweise Lithium, bedeutet, und R_3 vorzugsweise von Wasserstoff verschieden ist, z.B. in einem offenkettigen oder cyclischen aliphatischen Aether,

z.B. in Diäthyläther, tert.-Butylmethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, mit einer Verbindung der Formel III um, worin Y eine Gruppe der Formel $-S-S-R_4$, Halogen- $-S-R_4$ oder $-S(O)_2-O-S(O)_2-R_4$ bedeutet.

Die Ausgangsstoffe sind teilweise bekannt. Neue Ausgangsstoffe können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die als Ausgangsstoffe genannten Verbindungen der Formel II, in denen X Mercapto bedeutet, d.h. 1- R_3 -4- R_1 -5- R_2 -2-Mercapto-imidazole bzw. 1- R_3 -4- R_1 -5- R_2 -imidazolin-thione, worin R_1 , R_2 und R_3 die eingangs unter der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, kann man beispielsweise herstellen, indem man eine Verbindung der Formel



(IV) ,

worin X_1 eine Gruppe der Formel $-NH-C(=S)-NHR_3$ und X_2 Hydroxy oder X_2 eine Gruppe der Formel $-NR_3-C(=S)-NH_2$ und X_1 Hydroxy bedeutet, oder ein gegebenenfalls in ketalisierter Form vorliegendes Tautomeres davon intramolekular cyclisiert.

Tautomere von Verbindungen der Formel IV sind vorzugsweise die zu den der Formel IV entsprechenden Enolen tautomeren Ketone. Diese können mit Niederalkanolen oder Niederalkandiolen, z.B. mit Methanol, Aethanol oder Aethylen- oder 1,3-Propylenglykol, ketalisiert sein.

Die intramolekulare Cyclisierung kann in üblicher, insbesondere in der in der Literatur für analoge Reaktionen beschriebenen Weise erfolgen, beispielsweise in einem Lösungsmittel, wie Wasser oder einem Alkohol, z.B. in Wasser,

Aethanol, Butanol, Aethylenglykol oder Aethylenglykolmonomethyläther, erforderlichenfalls in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels, wie einer Mineralsäure, z.B. von Chlorwasserstoffsäure, und/oder bei erhöhter Temperatur, z.B. bei Siedetemperatur.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV ihrerseits können nach an sich bekannten Methoden erhalten werden, wobei man sie vorteilhaft in situ herstellt und ohne Isolierung cyclisiert. Dazu geht man vorzugsweise von einer Verbindung der Formel $R_1-CO-CH(NHR_3)-R_2$ (IVa) oder einem Säureadditionssalz derselben aus und setzt diese mit Rhodanwasserstoffsäure oder einem Metallrhodanid um. Dabei wird intermediär eine Verbindung der Formel IV gebildet, die erfindungsgemäss cyclisiert. Vorteilhaft ist insbesondere die Umsetzung eines Hydrohalogenides, z.B. des Hydrochlorides, einer Verbindung der Formel IVa mit einem Alkalimetall- oder Ammoniumrhodanid, z.B. mit Natrium- oder Kaliumrhodanid, in wässriger Lösung, erforderlichenfalls unter Erwärmen auf 60 bis 100°C.

Eine Variante dieses Verfahrens besteht darin, dass man in analoger Weise eine Verbindung der Formel $R_1-CH(NH_2)-CO-R_2$ (IVb) oder ein Säureadditionssalz davon mit einem Isothiocyanat der Formel $R_3-N=C=S$ (IVc) umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV kann man ferner herstellen indem man eine Verbindung der Formel $R_O-CO-CHOH-R_O$ (IVd), oder eine durch α -Halogenierung einer Verbindung der Formel $R_O-CO-CH_2-R_O$ (IVe), z.B. mit Brom in Essigsäure, erhältliche Verbindung der Formel $R_O-CO-CH(Halogen)-R_O$ (IVf), worin eine der Gruppen R_O den Rest R_1 und die andere den Rest R_2 darstellt, in üblicher Weise mit einer Thioharnstoffverbindung der Formel $R_3NH-CS-NH_2$ (IVg) oder einer diesen in situ erzeugenden Verbindung, z.B. einem R_3 -Ammoniumrhodanid, umsetzt.

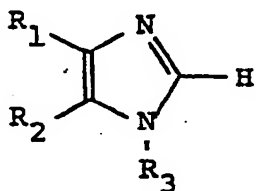
Bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei 100 - 250°, cyclisiert die dabei primär gebildete Verbindung der Formel IV in erfindungsgemässer Weise. Dabei können, sofern R_1 und R_2 verschieden sind und R_3 nicht Wasserstoff darstellt, nach Massgabe der Reaktivitäten der individuellen Komponente der Formel IVc und/oder der Reaktionsbedingungen, beide oder nur eines der möglichen Isomeren, d.h. ein 1- R_3 -4- R_1 -5- R_2 -2(3H)-imidazolin-2-thion und/oder ein 1- R_3 -4- R_2 -5- R_1 -2(3H)-imidazolin-2-thion, erhalten werden, die gegebenenfalls in üblicher Weise, z.B. durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch, getrennt werden können.

Die Ausgangsstoffe der Formel IVa ihrerseits können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, beispielsweise indem man eine Verbindung der Formel R_1 -CO-CH₂- R_2 oximiert, das Oxim mit Toluolsulfochlorid in Pyridin in den Oximester überführt, diesen der Neber'schen Oxim-Aminketon-Umlagerung unterwirft und gewünschtenfalls in die erhaltene Verbindung der Formel R_1 -CO-CH(NH₂)- R_2 einen Rest R_3 einführt, z.B. durch Umsetzung mit einem Niederalkylbromid oder -jodid.

Ausgangsstoffe der Formel IVb kann man in analoger Weise herstellen, wobei man von einer Verbindung der Formel R_1 -CH₂-CO- R_2 ausgeht.

Ausgangsstoffe der Formel IVd, in denen R_1 und R_2 gleich Reste R_0 bedeuten, können ferner hergestellt werden durch, z.B. mit Kaliumcyanid in Aethanol/Wasser oder Tetra-butylammoniumcyanid in Wasser bewirkte, Selbskondensation eines Aldehydes der Formel R_0 -CHO (IVh).

Die Verbindungen der Formel II, in denen X Mercapto ist, können ferner erhalten werden, indem man ein entsprechendes, in 2-Stellung unsubstituiertes Imidazolderivate der Formel



in Tetramethylensulfon mit Schwefel auf etwa 150-250°C, z.B. auf etwa 200°C, erhitzt.

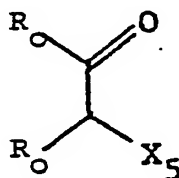
Ausgangsstoffe der Formel II, worin X ein Metallradikal Y_2 bedeutet, werden vorzugsweise in situ hergestellt, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel V mit einer metallorganischen Verbindung der Formel $R-Y_2$ (VI), worin R ein aliphatischer Rest, vorzugsweise Niederalkyl ist, beispielsweise mit Butyllithium oder Methyl- oder Butylmagnesiumbromid. Aus den so erhältlichen magnesiumorganischen Verbindungen können durch Umsetzung mit Zinkchlorid oder Cadmiumdichlorid sodann Verbindungen der Formel II erhalten werden, worin Y_2 eine Gruppe Zn-Halogen bzw. Cd-Halogen ist.

Die Ausgangsstoffe der Formel V können ihrerseits hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel $R_O-CO-CH(Halogen)-R_O$ (IVf), worin einer der Reste R_O eine Gruppe R_1 und der andere eine Gruppe R_2 darstellt, mit Formamid erhitzt, vorzugsweise auf Siedetemperatur. Die Verbindungen der Formel IVf können ihrerseits erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel $R_1-CH=O$ bzw. $R_2-CH=O$ (V a) in Gegenwart eines Diniederalkylamin-, z.B. von Dimethylaminhydrochlorid, mit einem Alkalimetallcyanid umsetzt, das erhaltene 2- R_1 - bzw. 2- R_2 -Diniederalkylaminoacetonitril (V b) in Dimethylformamid mit Natriumhydrid und anschliessend mit einer Verbindung der Formel R_2 - bzw. $R_1-CH_2-Halogen$ (V c)

behandelt, das Kondensationsprodukt durch mehrstündiges Erhitzen in einem Gemisch aus konzentrierter Salzsäure und Chloroform hydrolysiert und die erhaltene Verbindung der Formel $R_O-CO-CH_2-R_O$ (IVe), z.B. mittels Brom in Essigsäure oder Kupfer-II-bromid in Essigsäureäthylester halogeniert.

Ausgangsstoffe der Formel II, worin X eine gegebenenfalls veresterte oder anhydridisierte Sulfogruppe, wie Sulfo, Niederalkoxy- oder Phenoxysulfonyl oder eine Sulfonyloxysulfonylgruppe bedeutet, können beispielsweise erhalten werden, indem man in einer Verbindung der Formel II, worin X Mercapto ist, die Mercaptogruppe zur Sulfogruppe oxidiert und diese gewünschtenfalls, z.B. mit Phosphorpentachlorid, halogeniert und die Halogensulfonylgruppe mit einem Alkohol, z.B. Niederalkanol oder Phenol, in verestertes Sulfo überführt oder in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit einem Sulfonsäuresalz anhydridisiert. Analog kann man auch Sulfin-säureester der Formel II herstellen, wobei man die Oxidation des Mercaptans auf der Sulfin-säurestufe anhält. Verbindungen der Formel II, worin X eine Gruppe $-S-S-R_4$ ist, können durch milde Oxidation von Mercaptanen der Formel II, z.B. mittels Eisen-III-chlorid oder Luftsauerstoff, erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel I, worin n für 0 steht, können ferner hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



(VI)

worin einer der Reste R_O eine Gruppe R_1 und der andere eine Gruppe R_2 darstellt und X_5 eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe bedeutet, wobei eine Verbindung der Formel VI ,

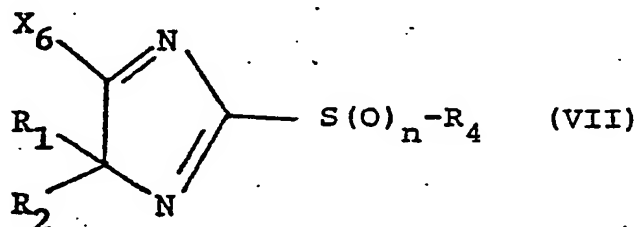
worin R_1 und/oder R_2 eine basische Gruppe darstellt, auch in Form eines Säureadditionssalzes vorliegen kann, mit einem $N-R_3-S-R_4$ -Isothioharnstoff umgesetzt, ein gegebenenfalls erhaltenes Isomerengemisch auftrennt und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt und/oder eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

Die Umsetzung erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise indem man den $N-R_3-S-R_4$ -Isothioharnstoff und gegebenenfalls die Verbindung der Formel VII, beispielsweise durch Einwirkung einer Base, wie eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat, oder einer Stickstoffbase, z.B. von Ammoniak, eines Triniederalkylamins, wie Triäthylamin oder N,N-Diisopropyläthylamin oder Pyridin, in situ aus einem $N-R_3-S-R_4$ -Isothiuroniumsalz, wie -alkosulfat oder -halogenid, z.B. -bromid oder -chlorid, und einer gegebenenfalls in Salzform vorliegenden Verbindung der Formel VI, freisetzt, wobei ausgehend von in Salzform vorliegenden Ausgangsstoffen der Formel VI 3, sonst 2 äquivalente Basen benötigt werden, vorteilhaft in einem Lösungsmittel, wie einem Niederalkanol, z.B. in Methanol, Aethanol, Butanol oder Amylalkohol, erforderlichenfalls bei erhöhter Temperatur, z.B. in der Siedehitze.

Die Ausgangsstoffe der Formel VI können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise indem man eine Verbindung der Formel $R_1-CH=O$ bzw. $R_2-CH=O$ (Va) in Gegenwart eines Diniederalkylamin-, z.B. von Dimethylaminhydrochlorid, mit einem Alkalimetallcyanid umgesetzt, das erhaltene 2- R_1 - bzw. 2- R_2 -Diniederalkylaminoacetonitril (Vb) in Dimethylformamid mit Natriumhydrid und anschliessend mit einer Verbindung der Formel R_2 - bzw. R_1-CH_2 -Halogen (Vc) behandelt, das Kondensationsprodukt durch mehrstündiges Erhitzen in einem Gemisch aus konzentrierter Salzsäure und

Chloroform hydrolysiert und die erhaltene Verbindung der Formel $R_O-CO-CH_2-R_O$ (IVe), z.B. mittels Brom in Essigsäure oder Kupfer-II-bromid in Essigsäureäthylester, halogeniert.

Die Verbindungen der Formel I, in denen R_3 Wasserstoff bedeutet, kann man ferner herstellen, indem man eine Verbindung der Formel



worin X_6 Mercapto oder gegebenenfalls durch Phenyl, das seinerseits wie für R_1 und R_2 angegeben substituiert sein kann, substituiertes Niederalkylthio ist, z.B. Methylthio oder Benzylthio, umlagert.

Die Umlagerung kann in üblicher Weise erfolgen, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Katalysators, wie einer Lewissäure, z.B. von Aluminiumtrichlorid, und vorteilhaft in einem Lösungsmittel, z.B. in Benzol, Toluol, N,N-Dimethylanilin, Anisol, Tetralin, Chlorbenzol, Pyridin oder Dekalin.

Die Ausgangsstoffe der Formel VII können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, beispielsweise indem man eine Verbindung der Formel $R_1-CO-CO-R_2$ (VIIa) zunächst mit Thioharnstoff umsetzt, das erhaltene S- R_1 -5- R_2 -2-thiohydantoin mit Phosphorpentasulfid in das entsprechende 5- R_1 -5- R_2 -di-thiohydantoin überführt und dieses mit einem gegebenenfalls wie für X_6 angegeben substituierten Niederalkylhalogenid weiterumsetzt.

In erhaltenen Verbindungen der Formel I kann man im Rahmen der gegebenen Definition Substituenten einführen, umwandeln oder abspalten:

So kann man beispielsweise anstelle eines Wasserstoffatoms R_3 durch Umsetzung mit einem den Rest R_3 einführenden Mittel einen organischen Rest R_3 einführen. Solche Mittel sind beispielsweise reaktionsfähige Ester, wie Halogenwasserstoffsäureester, z.B.: Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäureester, organische Sulfonsäureester, z.B. Methan-, Aethan-, Benzol-, p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonsäureester, oder Schwefelsäureester entsprechender Alkohole R_3OH . Die Umsetzung mit diesen Mitteln erfolgt in üblicher Weise, z.B. in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einem Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Natrium- oder Kaliumcarbonat, einem Alkoholat, z.B. Alkalimetallniederalkanolat, wie Natrium-methanolat, ferner von Natriumhydrid, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I Reste $-S(O)_n-R_4$, worin n für 0 steht, zu den entsprechenden Sulfinyl- oder Sulfonylresten, worin n für 1 oder 2 steht, Reste $-S(O)_n-R_4$, worin n für 1 steht, zu den entsprechenden Sulfonylresten, worin n 2 bedeutet, und/oder Heteroarylreste R_1 und/oder R_2 mit mindestens einem freien Ringstickstoffatom $>N$, wie Pyridylreste, N-oxidieren. Die Oxidation erfolgt vorzugsweise durch Einwirkung eines geeigneten Oxidationsmittels, vorteilhaft in einem diesem gegenüber inerten Lösungsmittel, erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. im Temperaturbereich von etwa -30° bis $+100^\circ C$, vorzugsweise bei etwa 0° bis $60^\circ C$, in einem geschlossenen Gefäß und/oder unter Inertgas, wie Stickstoff. Geeignete Oxidationsmittel sind beispielsweise Peroxyverbindungen, wie Wasserstoffperoxid, organische Hydroperoxide, z.B. tert.-Butylhydroperoxid, organische Persäuren, wie aromatische oder aliphatische Percarbonsäuren, z.B. m-Chlorperoxybenzoesäure, Peroxyessigsäure oder

Permonophthalsäure, oxidierende Schwermetallverbindungen, wie Chrom-VI- oder Mangan-IV- bzw. Mangan-VII-verbindungen, z.B. Chromtrioxid, Chromsäure, Mangandioxid oder Kaliumpermanganat, oxidierende anorganische Sauerstoffsäuren, wie Sauerstoffsäuren des Stickstoffs, der Halogene oder Chalkogene, oder deren Anhydride oder Salze, z.B. Salpetersäure, Distickstofftetroxid, Selendioxid oder Natriummetaperjodat, ferner Ozon. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Halogenalkane, z.B. Kohlenstofftetrachlorid, Chloroform oder Methylenchlorid, oder Carbonsäuren, wie Alkansäuren, z.B. Essigsäure, oder deren Anhydride.

In einer bevorzugten Ausführungsform dieses Oxidationsverfahrens kann man beispielsweise Thioäther der Formel I, worin n für 0 steht, und/oder einer der Reste R_1 und/oder R_2 ein unsubstituiertes Ringstickstoffatom >N aufweist, durch Umsetzung mit einer organischen Persäure, z.B. mit m-Chlorperbenzoesäure, in einem Halogenalkan, z.B. in Chloroform, zu den entsprechenden Sulfinyl- oder Sulfonylverbindungen, worin n für 1 oder 2 steht, und gegebenenfalls am Stickstoffatom >N oxidieren.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform kann man Thioäther der Formel I, worin n für 0 steht, durch Behandeln mit Natriummetaperjodat, vorzugsweise in einem Halogenalkan, z.B. in Kohlenstofftetrachlorid oder Chloroform, selektiv zu den entsprechenden Sulfoxiden, in denen n für 1 steht, oder diese mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure zu Sulfonen, worin n für 2 steht, oxidieren.

Umgekehrt kann man in Verbindungen der Formel I, worin n für 1 oder 2 steht und/oder Heteroarylreste R_1 und/oder R_2 N-oxidiert sind, die Gruppe $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_4$ bzw. $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_4$ zu der entsprechenden Gruppe $\text{S}(\text{O})_0-\text{R}_4$ und/oder N-oxidierten Ringstickstoff >N-O zu >N reduzieren. Die Reduktion erfolgt durch Behandeln mit üblichen Reduktionsmitteln, z.B. mit

nascierendem oder katalytisch aktiviertem Wasserstoff, wie Eisen oder Zink und Säure, wie Salzsäure, oder mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Niederalkanol oder mit Leichtmetallhydriden bzw. Dileichtmetallhydriden, z.B. mit Alkalimetallaluminium- oder Alkalimetallborhydriden, z.B. mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Aether, z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, oder zur selektiven Reduktion von Gruppen $\geq N-O$ mit einer Phosphor-III-Verbindung, wie einem Phosphin, z.B. Triphenylphosphin oder Tri-n-butylphosphin, oder einem Phosphorigsäureester, wie einem Tri-niederalkylphosphit, z.B. mit Trimethyl- oder Triäthylphosphit.

Ferner kann man in die Reste R_1 und R_2 sowie in Aryl-, Aryloxy- und Arylthiogruppen als Bestandteile von R_4 gegebenenfalls zusätzliche C-Substituenten einführen. So kann man in üblicher Weise halogenieren, z.B. durch Umsetzung mit Chlor oder Brom in Gegenwart von Eisen oder mittels N-Chlor-succinimid. Ferner kann man in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid, Alkanol oder Alken in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid, alkylieren. Weiterhin kann man in üblicher Weise, z.B. mittels Salpetersäure/Schwefelsäure, nitrieren.

Weiterhin kann man Nitrogruppen in üblicher Weise, wie mit nascierendem Wasserstoff, z.B. mit Eisen/Salzsäure, zu Amino reduzieren.

Aminogruppen können ferner in üblicher Weise substituiert, z.B. durch Umsetzung mit einem Alkylierungsmittel, wie einem der genannten in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels alkyliert werden.

Ferner können erhaltene freie Verbindungen in an sich bekannter Weise in Säureadditionssalze überführt werden z.B. durch Umsetzen einer Lösung der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch mit einer der vorgenannten Säuren oder mit einer Lösung davon, oder mit einem geeigneten Anionenaustauscher.

Erhaltene Säureadditionssalze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z.B. durch Behandeln mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, einem Metallcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder Ammoniak, oder mit einem geeigneten Anionenaustauscher.

Erhaltene Säureadditionssalze können in an sich bekannter Weise in andere Säureadditionssalze überführt werden, z.B. durch Behandlung mit einem Anionenaustauscher oder durch Behandlung eines Salzes einer anorganischen Säure mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silbersalz, einer Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchem ein sich bildendes anorganisches Salz unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgemisch ausscheidet.

Die Verbindungen, einschliesslich ihrer Salze können auch in der Form der Hydrate erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen man von einer auf beliebiger Verfahrensstufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung

ausgeht und die fehlenden Verfahrensschritte ausführt, oder wobei ein Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen gebildet oder in Form eines Derivats davon, gegebenenfalls eines Salzes, verwendet wird.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen.

Bei den erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparaten, welche Verbindungen der Formel I bzw. II oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder rektalen, und parenteralen Verabreichung sowie zur topischen Anwendung an Warmblüter(n), welche den pharmakologischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Warmblüter bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 30-300 mg, vorteilhaft in mehreren gleichen Teildosen verteilt, zu veranschlagen.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10% bis etwa 80%, vorzugsweise von etwa 20% bis etwa 60% des Wirkstoffs. Erfindungsgemäss pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosis-einheitsformen wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenen-

falls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fliessregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Ueberzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglycol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines

Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglycolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglycole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Aethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Als topisch anwendbare pharmazeutische Präparate kommen in erster Linie Creme, Salben, Pasten, Schäume, Tinkturen und Lösungen, in Frage, die von etwa 0,5 bis etwa 20% des Wirkstoffs enthalten.

Crems sind Öl-in-Wasser-Emulsionen, die mehr als 50% Wasser aufweisen. Als ölige Grundlage verwendet man in erster Linie Fettalkohole, z.B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, Fettsäuren, z.B. Palmitin- oder Stearinsäure, flüssige bis feste Wachse, z.B. Isopropylmyristat, Wollwachs oder Bienenwachs, und/oder Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinöl. Als Emulgatoren kommen oberflächenaktive Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften in Frage, wie entsprechende nichtionische Emulgatoren, z.B. Fettsäureester von Polyalkoholen oder Äthylenoxidaddukte davon, wie Polyglycerinfettsäureester oder Polyoxyäthylensorbitan-fettsäureester (Tweens), ferner Polyoxyäthylenfettalkoholäther oder -fettsäureester, oder entsprechende ionische Emulgatoren, wie Alkalimetallsalze von Fettalkoholsulfaten, z.B. Natriumlaurylsulfat, Natriumcetylsulfat oder Natriumstearylsulfat, die man üblicherweise in Gegenwart von Fettalkoholen, z.B. Cetylalkohol oder Stearylalkohol, verwendet. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Mittel, welche die Austrocknung der Creme vermindern, z.B. Polyalkohole, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyäthylenglykole, ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Salben sind Wasser-in-Öl-Emulsionen, die bis zu 70%, vorzugsweise jedoch von etwa 20% bis etwa 50% Wasser oder wässrige Phasen enthalten. Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline, Paraffinöl und/oder Hartparaffine in Frage, die zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens vorzugsweise geeignete Hydroxyverbindungen, wie Fettalkohole oder Ester davon, z.B. Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole, bzw. Wollwachs enthalten. Emulgatoren sind entsprechende lipophile Substanzen, wie Sorbitan-fettsäureester (Spans), z.B. Sorbitanoleat und/oder Sorbitanisostearat. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Feuchthaltungsmittel,

wie Polyalkohole, z.B. Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Poläthylenglykol, sowie Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage insbesondere Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin, Vaseline und/oder flüssige Paraffine, ferner natürliche oder partial-synthetische Fett, z.B. Kokosfettsäuretriglycerid, oder vorzugsweise gehärtete Öle, z.B. hydriertes Erdnuss- oder Rizinusöl, ferner Fettsäurepartialester des Glycerins, z.B. Glycerinmono- und -distearat, sowie z.B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasseraufnahmefähigkeit steigenden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze.

Pasten sind Creme und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie Metalloxiden, z.B. Titanoxid oder Zinkoxid, ferner Talk und/oder Aluminiumsilikate, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Schäume werden aus Druckbehältern verabreicht und sind in Aerosolform vorliegende flüssige Öl-in-Wasser-Emulsionen, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chlorfluorniederalkane, z.B. Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan, als Treibmittel verwendet werden. Als Ölphase verwendet man u.a. Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffinöl, Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Fettsäureester, z.B. Isopropylmyristat, und/oder andere Wachse. Als Emulgatoren verwendet man u.a. Gemische von solchen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie Polyoxyäthylen-sorbitan-fettsäureester (Tweens), und solchen mit vorwiegend lipophilen Eigenschaften, wie Sorbitanfettsäureester (Spans). Dazu kommen die üblichen Zusätze, wie Konservierungsmittel, etc.

Tinkturen und Lösungen weisen meistens eine wässrig-äthanolische Grundlage auf, der u.a. Polyalkohole, z.B. Glycerin, Glykole, und/oder Polyäthylenglykol, als Feuchthaltemit-

tel zur Herabsetzung der Verdunstung, und rückfettende Substanzen, wie Fettsäureester mit niedrigen Polyäthylenglycolen, d.h. im wässrigen Gemisch lösliche, lipophile Substanzen als Ersatz für die der Haut mit dem Aethanol entzogenen Fettsubstanzen, und, falls notwendig, andere Hilfs- und Zusatzmittel beigegeben sind.

Die Herstellung der topisch verwendbaren pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs in der Grundlage oder in einem Teil davon, falls notwendig. Bei Verarbeitung des Wirkstoffs als Lösung wird dieser in der Regel von der Emulgierung in einer der beiden Phasen gelöst; bei Verarbeitung als Suspension wird er nach der Emulgierung mit einem Teil der Grundlage vermischt und dann dem Rest der Formulierung beigegeben.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und II und der Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, vorzugsweise zur Behandlung von Entzündungen, in erster Linie von entzündlichen chronischen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, besonders der chronischen Arthritis.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

0,8 g Natrium werden in 200 ml Aethanol gelöst. Die Lösung wird mit 8 g 2-Mercapto-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, werden 2,3 ml 2-Chloräthanol zugetropft und das Reaktionsgemisch 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum abgedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand erhält man kristallines 2-(2-Hydroxyäthylthio)-5(4)-phenyl-4(5)-(3-pyridyl)-imidazol, das nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther bei 128-130°C schmilzt.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden.

10,8 g Benzyl-(3-pyridyl)-keton werden zusammen mit 40 ml Pyridin und einer Lösung von 8 g Hydroxylaminhydrochlorid in 15 ml Pyridin 6 Stunden bei 100° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis/Wasser gegossen und 15 Minuten nachgerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Benzyl-(3-pyridyl)-keton-oxim vom Smp. 122-126°.

Zu einer bei -10° gerührten Lösung von 8,5 g Benzyl-(3-pyridyl)-keton-oxim in 20 ml Pyridin wird innerhalb von 5 Minuten eine Lösung von 7,7 g p-Toluolsulfochlorid in 15 ml Pyridin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt und dann auf Eis/Wasser gegossen. Nach einigem Rühren und Verreiben erstarrt das ausgefallene Öl zu Kristallen. Diese werden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man

erhält den Benzyl-(3-pyridyl)-keton-oxim-p-toluolsulfonsäureester, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

11,6 g roher Benzyl-(3-pyridyl)-keton-oxim-p-toluolsulfoester werden in 90 ml absolutem Aethanol suspendiert. Dann werden bei 0° unter Rühren die Lösung von 3,7 g Kalium-tert.-butylat in 30 ml absolutem Aethanol zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 0° gerührt. Die Suspension wird abgenutscht und das Filtrat, welches das gewünschte α -Amino-benzyl-(3-pyridyl)-keton enthält, sofort in der nächsten Stufe weiterumgesetzt.

3,6 g Natriumthiocyanat werden in 60 ml Aethanol gelöst und mit 4,5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Suspension wird abgenutscht und das Filtrat wird zusammen mit der alkoholischen Lösung von α -Amino-benzyl-(3-pyridyl)-keton 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen lässt sich aus dem Reaktionsgemisch das rohe 2-Mercapto-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol abnutschen. Das Filtrat enthält weiteres Produkt. Das Rohprodukt wird aus Dimethylformamid-Wasser umkristallisiert und schmilzt dann bei 290-300°.

Beispiel 2

5 g 2-Mercapto-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol werden in 50 ml Methanol und 10 ml 2n-Natronlauge gelöst. Man tropft 2,85 g Methyljodid hinzu, lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren; fügt 50 ml Wasser hinzu, saugt ab und wäscht den Rückstand mit Wasser nach. Man erhält rohes 2-Methylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol, welches, aus einem Gemisch von Isopropanol und Petroläther (8:5 Vol.-Teile) umkristallisiert, bei 193-194° schmilzt.

Beispiel 3

8 g 2-Mercapto-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol werden in 40 ml Methanol und 16 ml 2n-Natronlauge gelöst. Zu der Lösung werden 4,55 g Methyljodid zugetropft. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren, fügt 40 ml Wasser hinzu, saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Man erhält ein Gemisch von 1-Methyl-2-methylthio-4-phenyl-5-(3-pyridyl)-imidazol und 1-Methyl-2-methylthio-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol. Dieses kann chromatographisch in die Komponente aufgetrennt werden. So wird an einer Silicagelsäule mit Chloroform zunächst die eine Komponente vom Smp. 141-143° und dann mit Chloroform/Essigester (8:2 Vol.-Teile) die andere Komponente vom Smp. 125-127° eluiert.

Beispiel 4

In analoger Weise wie in den Beispielen 1-3 beschrieben kann man ferner herstellen:

2-(2-Hydroxyäthylthio)-1-methyl-4-phenyl-5-(3-pyridyl)-imidazol,

2-(2-Hydroxyäthylthio)-1-methyl-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol,

2-(2-Methoxyäthylthio)-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol,

2-(2-Methoxyäthylthio)-1-methyl-4-phenyl-5-(3-pyridyl)-imidazol,

2-(2-Methoxyäthylthio)-1-methyl-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol,

2-(2-Methylthioäthylthio)-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol,

1-Methyl-2-(2-methylthioäthylthio)-4-phenyl-5-(3-pyridyl)-imidazol,

1-Methyl-2-(2-methylthioäthylthio)-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol,

2-Aethylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-
imidazol,

2-Propylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-
imidazol,

2-Isopropyl-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-
imidazol,

2-Methylthio-4,5-bis-(2-thienyl)-imidazol und
2-Aethylthio-4,5-bis-(2-thienyl)-imidazol.

Beispiel 5

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben können ausgehend von jeweils 7,6 g 2-Mercapto-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol das 2-Aethylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol, Smp. 196-198° (aus Isopropanol/Petroläther), 2-Propylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol, Smp. 143-144° (aus Isopropanol/Petroläther) und 2-Isopropylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol, Smp. 182-184° (aus Isopropanol/Petroläther), hergestellt werden.

Beispiel 6

Eine Suspension von 8 g 2-Methylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol in 400 ml Chloroform wird unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 6,3 g 85%-iger m-Chlorperbenzoesäure in 70 ml Chloroform versetzt. Die entstandene Lösung wird über Nacht stehengelassen und dann nacheinander mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Isopropanol/Petroläther umkristallisiert. Man erhält das 2-Methansulfinyl-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol vom Smp. 166-169°.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 2-Aethylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol das 2-Aethansulfinyl-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol vom Smp. 162-164°.

Beispiel 7

1,0 g 2-Aethansulfinyl-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol werden mit 8 ml Essigsäure und 0,38 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid versetzt und über Nacht bei 70° gerührt. Man lässt abkühlen, neutralisiert mit Natronlauge und saugt ab. Man erhält das 2-Aethansulfonyl-4(5)-phenyl-5(4)-[3-(1-Oxidopyridinio)]-imidazol, vom Smp. 208-210°.

Beispiel 8

2,86 g α -Brombenzyl-(3-pyridyl)-ketonhydrobromid und 1 g S-Methylisothiuroniumbromid werden in 30 ml Acetonitril suspendiert, mit 3,1 g N,N-Diisopropyl-äthylamin versetzt und über Nacht gerührt. Die rotorange Suspension wird filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Man erhält das 2-Methylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol vom Smp. 193-194°.

Das Ausgangsmaterial kann z.B. folgendermassen hergestellt werden:

20 g Benzyl-(3-pyridyl)-keton in 200 ml Essigsäure werden tropfenweise mit einer Lösung von 17 g Brom in 150 ml Essigsäure versetzt und über Nacht rühren gelassen. Das ausgefallene α -Brombenzyl-(3-pyridyl)-keton-hydrobromid wird abfiltriert und kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

Beispiel 9

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 8 beschrieben kann man ferner

2-Aethylthio-4(5)-(p-fluorphenyl)-5(4)-(2-thienyl)-imidazol,

2-Methylthio-4(5)-(p-fluorphenyl)-5(4)-(2-thienyl)-imidazol und

2-Propylthio-4(5)-(p-fluorphenyl)-5(4)-(2-thienyl)-imidazol herstellen.

Beispiel 10

Tabletten, enthaltend 25 mg Wirkstoff, z.B. 2-Methylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol, können folgendermassen hergestellt werden:

Bestandteile (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	25,0 g
Lactose	100,7 g
Weizstärke	7,5 g
Polyäthylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	1,8 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung:

Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyäthylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Stärkekleister wird zu der Hauptmenge hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Durchmesser verpresst.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend jeweils 25 mg einer anderen der in den Beispielen 1 bis 4 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

Beispiel 11

Kautabletten, enthaltend 30 mg Wirkstoff, z.B. 2-Methylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazolin, können z.B. folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	30,0 g
Mannit	267,0 g
Lactose	179,5 g
Talkum	20,0 g
Glycin	12,5 g
Stearinsäure	10,0 g
Saccharin	1,0 g
5%-ige Gelatinelösung	q.s.

Herstellung:

Alle feste Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,25 mm Maschenweite getrieben. Der Mannit und die Lactose werden gemischt, unter Hinzufügen von Gelatinelösung granuliert, durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite getrieben, bei 50° getrocknet und nochmals durch ein Sieb mit 1,7 mm Maschenweite getrieben. Der Wirkstoff, das Glycin und das Saccharin werden sorgfältig vermischt, der Mannit, das Lactosegranulat, die Stearinsäure und das Talkum hinzugegeben, das Ganze gründlich vermischt und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchrille auf der Oberseite verpresst.

In analoger Weise können auch Kautabletten, enthaltend jeweils 30 mg einer anderen der in den Beispielen 1 bis 4 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

Beispiel 12

Tabletten enthaltend 100 mg Wirkstoff, z.B. 2-Methylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol, können folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	100,0 g
Lactose	248,5 g
Maisstärke	17,5 g
Polyäthylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	15,0 g
Magnesiumstearat	4,0 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung:

Die festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann werden Wirkstoff, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke innig vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 65 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyäthylenglykols in 260 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Kleister wird zu den pulverförmigen Substanzen hinzugefügt, das Ganze vermischt und granuliert, erforderlichenfalls unter Zugabe von Wasser. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchkerbe auf der Oberseite verpresst.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend 100 mg einer anderen Verbindung der Formel I gemäss dem Beispiel 1 hergestellt werden.

Beispiel 13

In analoger Weise wie in den Beispielen 10 bis 12 beschrieben kann man ferner Tabletten mit jeweils 25 oder 100 mg bzw. Kautabletten mit 30 mg einer Verbindung gemäss einem der Beispiele 5 bis 8 herstellen.

Beispiel 14

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 8 beschrieben kann man ferner

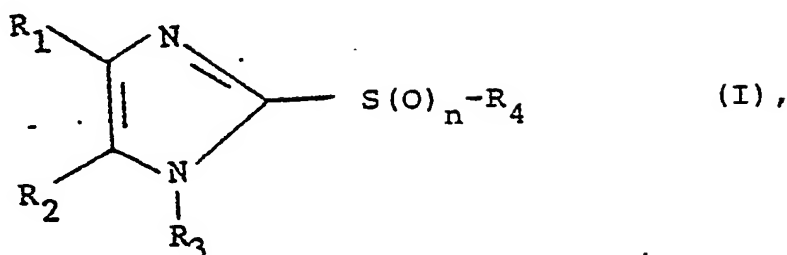
2-Aethansulfinyl-4(5)-(p-fluorphenyl)-5(4)-(2-thienyl)-imidazol,

2-Aethansulfonyl-4(5)-(p-fluorphenyl)-5(4)-(2-thienyl)-imidazol und

2-Aethansulfonyl-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol herstellen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



worin mindestens einer der Reste R₁ und R₂ eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe und der andere gegebenenfalls eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet, R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, n für 0, 1 oder 2 steht, und R₄ einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin mindestens einer der Reste R₁ und R₂ gegebenenfalls substituiertes Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl bedeutet und der andere gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt, R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, n für 0, 1 oder 2 steht, und R₄ einen gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder in höherer als der α-Stellung durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylthio oder eine gegebenenfalls substituierte Phenoxy- oder Phenylthiogruppe substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit nicht mehr als 7 C-Atomen bedeutet, wobei Ringkohlenstoffatome der genannten Reste R₁ und R₂ sowie Phenyl-, Phenoxy- und Phenylgruppen durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen mit und bis Atomnummer 35, Trifluormethyl, Nitro und/oder gege-

benenfalls durch Niederalkyl oder gegebenenfalls durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel unterbrochenes 4- bis 7-gliedriges Alkylen als Substituenten enthaltendes Amino, Ringstickstoffatome von Pyrimidinyl-, Triazinyl- oder Pyridylresten ferner durch Oxy substituiert sein können, und ihre Säureadditionssalze.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin einer der Reste R_1 und R_2 Pyridyl und der andere Phenyl bedeutet, wobei diese Reste unabhängig voneinander durch Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Halogen bis und mit Atomnummer 35 und/oder N,N-Diniederalkylamino mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein können, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, n für O steht, und R_4 Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Niederalkenyl mit 2 bis 4 C-Atomen, gegebenenfalls durch Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen und/oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Phenylniederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylteil, die Hydroxygruppe(n) in höherer als der α -Stellung tragendes Hydroxyniederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, die Alkoxy- oder Alkylthiogruppe in einer höheren als der α -Stellung tragendes Niederalkoxy- oder Niederalkylthioniederalkyl mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen in den Alkylteilen bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin einer der Reste R_1 und R_2 unsubstituiertes Pyridyl oder Thienyl und der andere unsubstituiertes oder durch Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen und/oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Phenyl bedeutet, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, n für O, 1 oder 2 steht, und R_4 Niederalkyl

mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

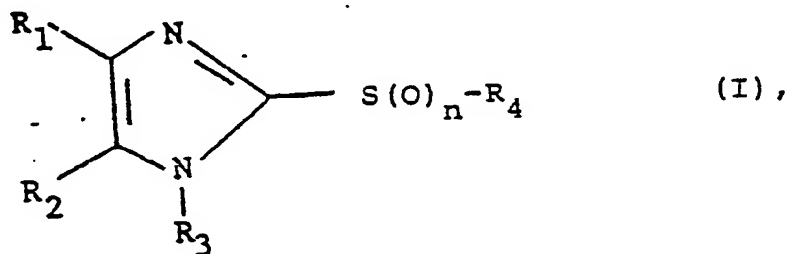
5. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin einer der Reste R_1 und R_2 Pyridyl und der andere Phenyl bedeutet, R_3 Wasserstoff ist, n für 0 oder 1 steht, und R_4 Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

6. 2-Aethylthio-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol oder ein Säureadditionssalz davon.

7. 2-Aethansulfinyl-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol oder 2-Aethansulfonyl-4(5)-phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazol oder ein Säureadditionssalz davon.

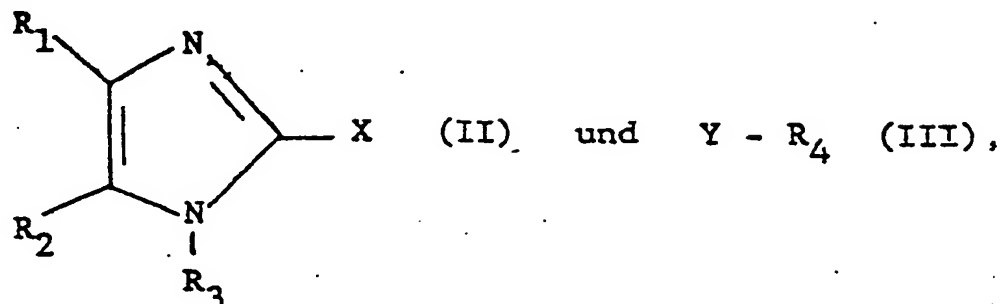
8. 2-Aethylthio-4(5)-(p-fluorphenyl)-5(4)-(2-thienyl)-imidazol.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

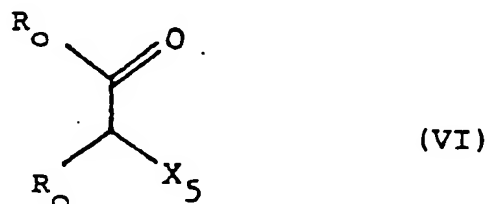


worin mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe und der andere gegebenenfalls eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet, R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, n für 0, 1 oder 2 steht, und R_4 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, und ihre

Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formeln

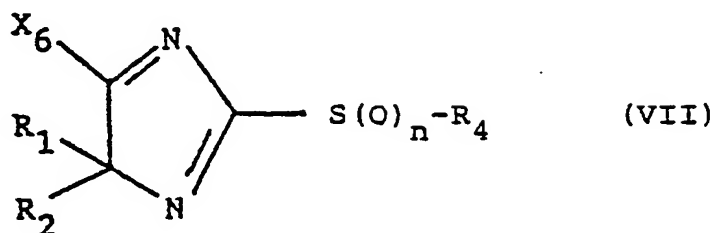


worin einer der Reste X und Y gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Mercapto und der andere einen gegen veräthertes Mercapto austauschbaren Rest bedeutet oder einer der Reste X und Y eine Gruppe der Formel $-S(O)_n-Y_1$, worin Y_1 eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe oder, wenn n für 0 steht, eine verätherte Mercaptogruppe oder, wenn n für 1 oder 2 steht, eine verätherte Hydroxygruppe ist, und der andere ein Metallradikal Y_2 darstellt, miteinander oder eine Verbindung der Formel II, worin X die Mercaptogruppe darstellt, mit einem Epoxyniederalken oder einem gegebenenfalls wie angegeben substituierten Niederalken bzw. eine Verbindung der Formel II, worin X eine in Salzform vorliegende Sulfinsäuregruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III, worin Y eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe bedeutet, umgesetzt oder eine Verbindung der Formel



worin einer der Reste R_O eine Gruppe R_1 und der andere eine Gruppe R_2 darstellt und X_5 eine reaktionsfähig veresterte Hydroxygruppe bedeutet, oder ein Säureadditionssalz davon,

mit einem $N-R_3-S-R_4$ -Isothioharnstoff umgesetzt oder eine Verbindung der Formel



worin X_6 Mercapto oder gegebenenfalls durch Phenyl, das seinerseits wie für R_1 und R_2 angegeben substituiert sein kann, substituiertes Niederalkylthio ist, oder ein Säureadditionssalz davon, umlagert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I umwandelt und/oder eine erhaltene freie Verbindung in ein Säureadditionssalz oder ein erhaltenes Säureadditionssalz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

10. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.